

Antígeno prostático específico: Revisión de 80 pacientes

Dres.: ROMANELLI, F.; ALVAREZ, F.; BACCINI, C.; PIAGGIO, N. y BOGADO, H. (*); BARBIERI, O. A. (**) y GENTILI, R. (***)

RESUMEN: Dosamos antígeno prostático específico en 80 pacientes con patología benigna y maligna de la próstata durante los períodos pre y post tratamiento. Se realizaron biopsias mapeadas de la próstata con bioply-gun, resecciones endoscópicas, ecografías abdominales y transrectales, prostatectomías radicales y orquidectomías en aquellos pacientes que lo requirieron. Se trató de establecer el valor predictivo del PSA como método de screening, de estadificación y monitoreo de la respuesta al tratamiento médico o quirúrgico.

(Revista Argentina de Urología, Vol. 57, Pág. 83, 1992)

Palabras Clave: Antígeno prostático específico (PSA) - Hipertrofia benigna de próstata (HBP) - Cáncer de próstata (CAP)

INTRODUCCION

Identificado y caracterizado por Wang (2) en 1979, el antígeno prostático específico (PSA) es una glicoproteína con un punto isoeléctrico de aproximadamente 6,9 y peso molecular de 34.000 Daltons. Compuesta por 240 aminoácidos, pertenece a la familia de las kalicreínas, cuya función se relaciona con la lisis del coágulo seminal.

El PSA se localiza en el citoplasma del epitelio prostático y en las secreciones; volcándose en el torrente sanguíneo en pequeñísimas concentraciones en ausencia de patología prostática. Esta proteína se puede recuperar y purificar tanto del tejido prostático como del plasma seminal (1 y 3).

Los antisueros específicos para el PSA se unen al tejido prostático normal y maligno y a la metástasis de carcinomas

prostáticos primitivos, pero no se une al resto de los tejidos normales o neoplásicos del organismo; posee además características inmunológicas diferentes a la fosfatasa ácida prostática y no exhibe actividad enzimática de fosfatasa. Es, por lo tanto, el primer marcador tejido específico con lo que nos provee de un arma de gran utilidad clínica (4).

MATERIAL Y METODO

Entre julio de 1989 y julio de 1991 se realizaron dosajes de PSA a 80 pacientes de nuestro servicio, estudiados por hipertrofia benigna de la próstata o carcinoma.

A todos ellos se les confeccionó historia clínica urológica, tacto rectal de rutina llegando al diagnóstico etiológico a través de punciones seriadas de la próstata con bioply-gun o pieza de anatomía patológica post resección endoscópica o prostatectomía radical.

Adecuándonos a las posibilidades económicas del paciente, tratamos de complementar la ecografía por vía abdominal con la utilización de la vía transrectal transductor lineal de 7,5 MHz). Las muestras de sangre fueron tomadas con anterioridad o por lo menos 72 horas después

Servicio de Urología del Hospital Italiano Regional del Sur. Bahía Blanca. Argentina.

(*) Jefe de Servicio IACA Laboratorios, Bahía Blanca.

(**) Ayudante de docencia Cátedra de Análisis Clínicos II. Universidad Nacional del Sur.

(***) Director.

del tacto rectal o cualquier otra maniobra diagnóstica o terapéutica que pudiera ocasionar aumentos transitorios de PSA. Se obtuvieron muestras de sangre venosa y una vez coaguladas se separaron los sueros en tubos de polipropileno en alícuotas que se almacenaron a -20 °C, evitando de esta forma congelamientos y descongelamientos repetidos. La alícuota a ensayar se descongeló a temperatura ambiente y se homogeneizó por inversión en un mezclador automático. Todo paciente que se escapó del rango útil del kit utilizado en ese momento, se diluyó con el calibrador cero del equipo.

Se utilizaron dos metodologías:

En una primera etapa, un radioinmunoensayo competitivo (PSA-Doble Anticuerpo-DPC) en donde el PSA marcado con I125 compete con el PSA presente en el suero del paciente por los sitios del anticuerpo anti PSA durante la incubación de 16 horas. Luego se procedió a la separación, precipitando la fracción unida al anticuerpo con un segundo anticuerpo y polietilenglicol diluido. Se midieron las cuentas de este precipitado con un contador gamma y las concentraciones séricas de PSA se calcularon entrando a una representación log-logit de la curva de calibración, graficando porcentaje de unión vs. concentración de PSA ng/ml.

En una segunda etapa se utilizó un ensayo inmunoradiométrico (IRMA-Count PSA-DPC) en donde el PSA presente en el suero del paciente es capturado por tres anti PSA monoclonales líquidos en un tubo que tiene pegado un ligando. Uno de los monoclonales está marcado con I125 y los otros dos con un ligando, la separación del complejo así unido se realiza con una técnica de puente utilizando un antiligando que se une a los 2 monoclonales y al tubo marcado con ligandos. Por decantación y lavados sucesivos se elimina la fracción libre sin pérdida del material unido.

Se determinó el número de cuentas del complejo en un contador gamma y mediante una representación log-log de la curva de calibración se calcularon las concentraciones séricas de PSA, ubicando cuentas por minuto en ordenadas y concentración de PSA en ng/ml en abscisas. Esta metodología nos otorgó las siguientes ventajas:

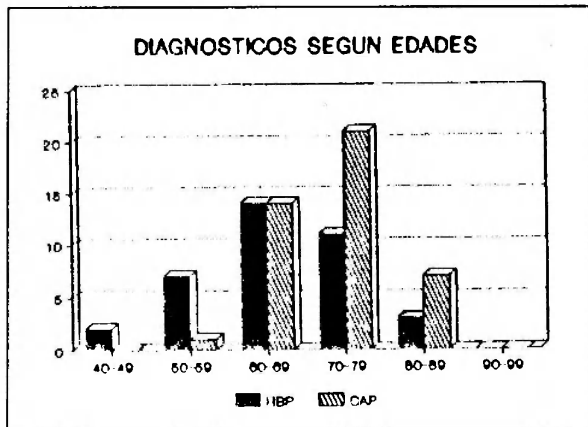
- 1) Mayor rango de trabajo: 0-200 contra 0-50 ng/ml
- 2) Menor tiempo de incubación: 1 hora contra 16 horas
- 3) Menor cantidad de muestra: 10 ul contra 50 ul

Según el fabricante, DPC: Diagnostics Products Corporation; ambos métodos muestran muy buena correlación con un $r = 0,990$.

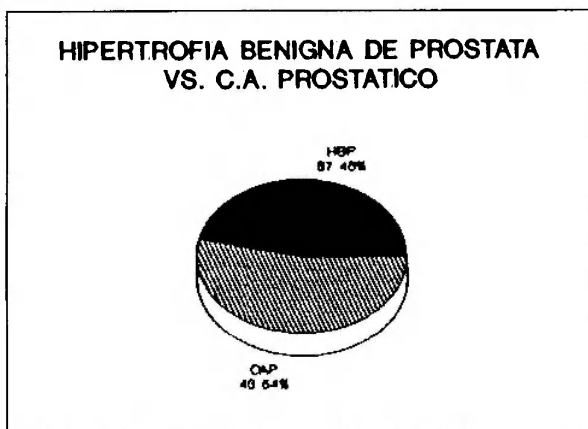
Un estudio comparativo realizado en Ottawa en el Ottawa Clinic Hospital (Canadá) entre IRMA Count PSA (DPC) y Hytbritech's TANDEM-R PSA muestra una correlación excelente con un $r = 0,995$ (5).

RESULTADOS

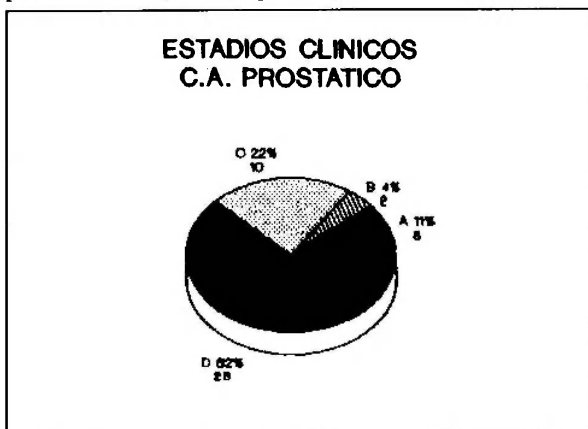
De los 80 pacientes estudiados, el promedio de edad fue de 66 años para la HBP y de 73 para los pacientes con CAP; con un rango que varió entre los 47 y los 89 años (Figura I).



Del total de 80 pacientes, 37 de ellos (46%) tuvieron HBP y 43 (54%) CAP (Figura II).

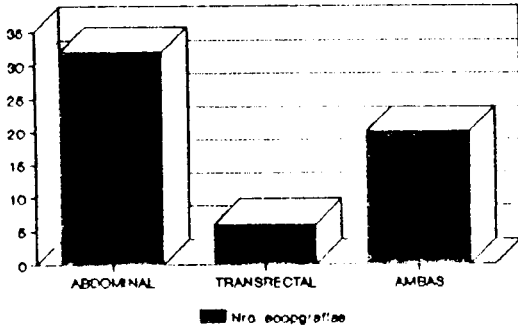


Dentro de los 43 pacientes con diagnóstico de CAP, 5 pacientes (11%) correspondieron al estadio clínico A, 2 pacientes (4,5%) al estadio B, 10 pacientes (23%) al C y 28 pacientes (62%) al D (Figura III).



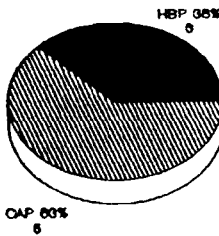
Se realizaron 58 ecografías de las cuales 32 fueron hechas sólo por vía abdominal, 6 exclusivamente por vía transrectal y en 20 pacientes se utilizaron técnicas combinadas (Figura IV).

ECOGRAFIAS



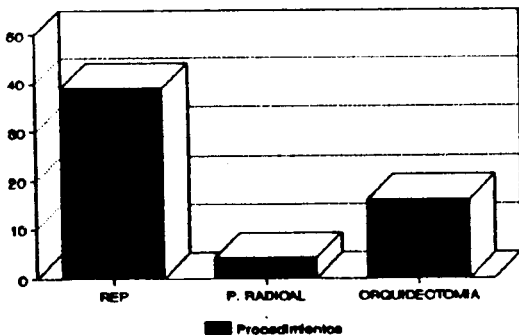
Sobre el total de ecografías transrectales que mostraron nódulos hipo y/o hiperecóticos, el 37,5% correspondieron a HBP mientras que el 62,5% correspondieron a CAP (Fig. V).

ECOGRAFIAS TRANSRECTALES CON NODULOS HIPO E HIPERECOTICOS



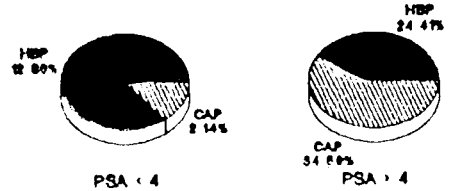
El promedio en gramos de glándula resecada en pacientes con enfermedad benigna o maligna de la próstata no mostraron diferencias significativas, dando en ambas cifras cercanas a los 30 gr. En cuanto a los procedimientos quirúrgicos empleados realizamos 39 resecciones endoscópicas, 5 prostatectomías radicales y 16 orquidectomías subalbuginea bilaterales; lo que representa el 73% de los pacientes estudiados, el 27% restante fue tratado médicamente con leuprolide, acetato de ciproterona, flutamina, Dietilestilbestrol; o combinaciones de alguna de ellas (Fig. VI).

PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS



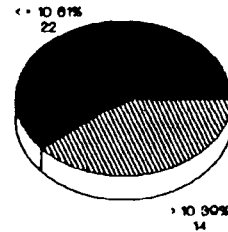
El promedio de valores de PSA en los pacientes con HBP fue de 10 ng/ml mientras que en aquellos con diagnóstico de CAP fue de 179 ng/ml. Tomando en cuenta los valores de PSA inferiores a 4 ng/ml vimos que el 88% correspondieron a HBP y el 14% a CAP; en cifras superiores a 4 ng/ml se observó que el 41% corresponde a HBP y el 59% a CAP (Figura VII).

PSA MAYORES Y MENORES DE 4 ng/ml



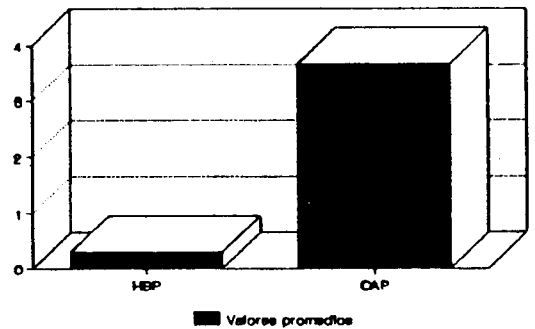
De los 37 pacientes con HBP el 61% mostraron niveles de PSA iguales o inferiores a 10 ng/ml (Figura VIII).

DISTRIBUCION DE PSA PARA DIAGNOSTICO HBP

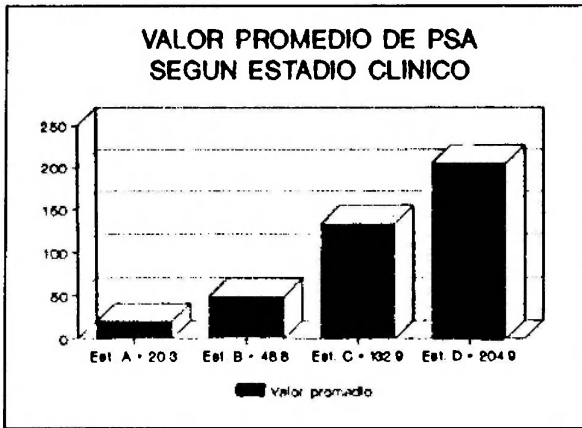


Relacionando el valor del PSA y el peso de la glándula vimos que para HBP fue igual a 0,34 ng/ml por cada gramo de próstata, mientras que para los pacientes con CAP el PSA aumentó 3,67 ng/ml por cada gramo de glándula (Fig. IX).

PROMEDIO DE PSA/PESO



Con respecto al análisis del promedio de valores de PSA por estadio clínico, fue para el A de 20,3 ng/ml, para el B de 48,8 ng/ml, el C 132,98 ng/ml y para el D 204,9 ng/ml (Fig. X).



DISCUSION

PSA como método de screening para el cáncer de próstata

El usar marcadores séricos fue la meta desde que se correlacionaron elevaciones de fosfatasa ácida con enfermedad metastásica de la próstata, sin embargo este marcador no probó ser exitoso en la detección de la enfermedad confinada a la glándula como parecería serlo el PSA. De nuestra población de 80 pacientes, 37 presentaron diagnóstico de HBP; analizando el PSA de este grupo vimos que el 61% de ellos tenían valores por debajo o igual a 10 ng/ml, es decir que el 39% de estos pacientes tienen cifras consideradas internacionalmente con mayor probabilidad de CAP (falsos positivos).

En contraste con los datos antes referidos si analizamos los pacientes que tuvieron PSA inferior o igual a 4 ng/ml, veremos que un 14% de ellos presentaron diagnóstico de CAP; lo que pone en evidencia el alto porcentaje de falsos negativos.

Se determinaron los valores predictivos positivos y negativos, esto es el porcentaje de probabilidad de que la enfermedad realmente exista cuando los pacientes tengan resultados mayores de 4 ng/ml (valor predictivo positivo); y el porcentaje de probabilidad de que la enfermedad no exista cuando los pacientes exhiban un resultado menor de 4 ng/ml (valor predictivo negativo).

Valor pred. pos. = 58,6%

Valor pred. neg. = 85,7%

Cabe consignar que si realizamos una preselección de

los sujetos susceptibles de dar mayor prevalencia de la enfermedad, hecho que se relaciona estrechamente con la edad (ver Figura I) y realizando en los mismos otras pruebas complementarias intentando confirmar o descartar el diagnóstico, aumentaríamos mucho el valor predictivo de las mismas. (Ej.: tacto + PSA + ecografía transrectal).

PSA y ecografía en el screening de CAP

Realizamos 58 ecografías en total y a 20 de estos pacientes le realizamos ecografía abdominal complementadas con técnica transrectal lo que pone de manifiesto las limitaciones de orden económico que nos impidieron seguir un organigrama rígido de estudio.

En las 26 ecografías transrectales realizadas tuvimos un 62% de especificidad diagnóstica, comprobada por anatomía patológica en aquellos pacientes cuyo informe ecográfico detectaba la presencia de nódulos hipo y/o hiperecocios.

PSA en la estadificación del cáncer prostático

La correlación entre los niveles séricos de PSA y el estadio clínico ya han sido estudiados profusamente en la literatura internacional.

En el estudio de Oesterling y colaboradores (7) se demostró que rara vez el nivel de PSA supera los 50 ng/ml cuando la enfermedad está localizada en la próstata.

En nuestra casuística vemos que el promedio en los estadios A fue de 20 ng/ml y en el B 48 ng/ml. Stamey y colaboradores (6 y 12) reportan que valores entre 75 y 100 ng/ml o más se corresponderían con estadios avanzados del cáncer prostático.

Los valores promedios en nuestros pacientes fueron de 132 ng/ml para el estadio C y 204 ng/ml para los estadios D.

Con respecto al seguimiento con mediciones de PSA post terapia quirúrgica o médica, observamos caídas bruscas en todos los pacientes (11).

En referencia a los niveles de PSA post radioterapia, nuestra experiencia es insuficiente y no nos permite abrir juicio al respecto.

CONCLUSIONES

- a) El PSA demostró un alto índice de falsos negativos (14%), en pacientes con valores menores de 4 ng/ml; lo que invalida su uso como método único de screening en CAP.
- b) El 40% del total de las HBP presentaron valores de PSA superiores a los 10 ng/ml (falsos positivos).
- c) En la HBP el PSA se eleva a razón de 0,34 ng/ml por cada gramo de glándula.
- d) En el CAP el PSA se eleva a razón de 3,67 ng/ml por cada gramo de cáncer.

HIPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA

Un importante problema urológico
de la población masculina adulta



INHIBIDORES $5\alpha R^*$

Una nueva clase terapéutica está emergiendo de los Laboratorios de
Investigación de MERCK SHARP & DOHME

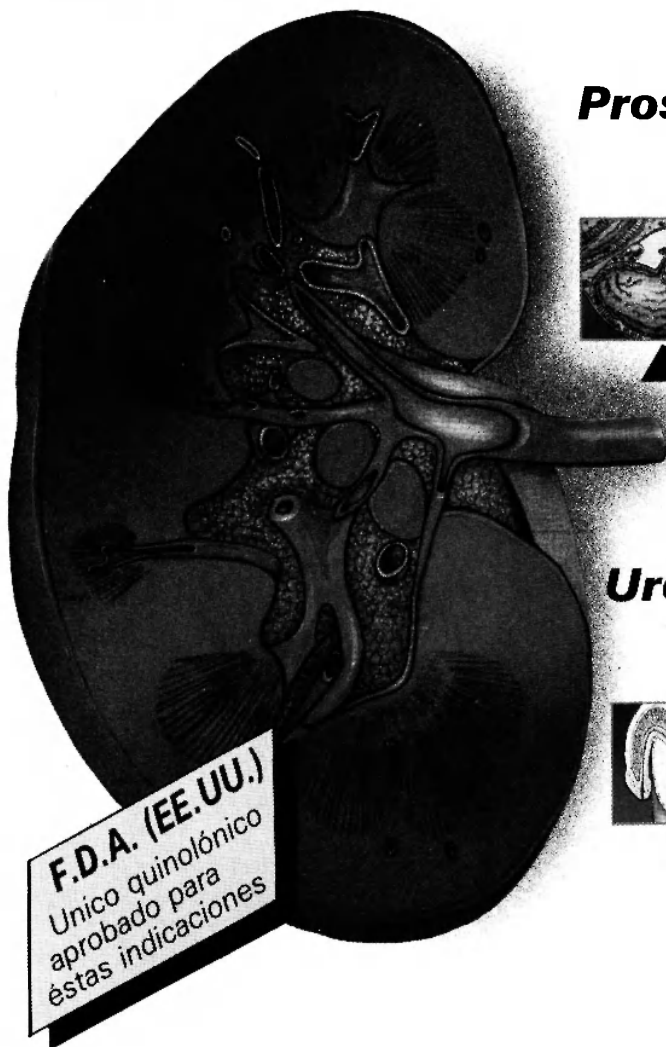
MSD
MERCK
SHARP
&
DOHME
ARGENTINA

LA MEJOR QUINOLONA

FLOXIL[®]

Ofloxacina original

Supera los límites de la terapia antimicrobiana oral



Prostatitis



86%

Eficacia clínica

Altas concentraciones en fluido y tejido prostático, las cuales superan 3-6 veces la CIM₉₀ para *Escherichia coli* y *Chlamydia trachomatis*

Uretritis/Cervicitis



98%

Eficacia clínica

FLOXIL, único quinolónico con demostrada actividad en infecciones por *N. Gonorrhoeae* y *C. trachomatis*, solas o asociadas.

F.D.A. (E.E.UU.)

Único quinolónico aprobado para estas indicaciones

Presentaciones:

Comprimidos con 200 mg de ofloxacina, en envases por 6, 10 y 14

CILAG FARMACEUTICA S.A.
Mendoza 1259
1428 - Buenos Aires



BIBLIOGRAFIA

- e) La especificidad demostrada del 33,3% (capacidad de diferenciar pacientes con HBP de aquellos con CAP).
- f) La sensibilidad demostrada fue del 94,4% (capacidad de obtener resultados alterados o mayores de 4 ng/ml sobre el total de la población enferma con CAP).
- g) La eficacia fue de 63,9%.
- h) Valor predictivo positivo del 58,6%.
- i) Valor predictivo negativo del 85,7%.
- j) Los valores de PSA correlacionaron bien con el estadio clínico de la enfermedad.
- k) El PSA conserva un rol importante en el monitoreo de la respuesta al tratamiento quirúrgico o médico.

AGRADECIMIENTO

A la licenciada en Ciencias de la Computación, M. Fernanda Tarantino (*), por su colaboración en el procesamiento de datos y confección de tablas y gráficos.

1. Wang, MC. et al: Prostate antigen: a new potencial marker for prostatic cancer. *Prostate* 2:89-96, 1981.
2. Wang, MC. et al: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest. Urol.* 17:159-163, 1979.
3. Wang, MC. et al: A simplified purification procedure for human prostatic specific antigen. *Oncology* 39:1-5, 1982.
4. Kuriyama, M. et al: Use of human prostatic specific antigen in monitoring of prostata cancer. *Cancer Res.* 41:3874-3886, 1981.
5. Daylily, S. Ooi, et al: Performance evaluation of DPC's IRMA Count PSA Assay. *Clinical Chemistry*, Vol. 36, Nº 6, 1990.
6. Stamey, T. A.: Prostate specific antigen in the diagnostic and treatment of adenocarcinoma of the prostate. *Monogr. Urol.* 10:49, 1989.
7. Osterling, J. E.: Prostate specific antigen. *Journal of Urology*, 145:907-921, 1991.
8. Papsidero, L. D.; Wang, MC, et al: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.*, 40:2428, 1980.
9. Lee, F.; Torp-Pedersen, Carrol et al: Use of transrectal ultrasound and prostate specific antigen in diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 34:4, 1989.
10. Oesterling, J. E. et al: Prostate specific antigen in the preoperative and post operative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J. Urol.* 139:766, 1988.
11. Maatman, T. J. et al: The role of prostate specific antigen as a tumor marker in men with advanced adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.* 141:1378, 1989.
12. Stamey, T. A. et al: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.* 141:1070, 1989.

(*) Area Informática. IACA Laboratorios.